

# CCA法与FMEA法在制药纯化水分配系统风险评估中的应用

梁毅\*,丁恩伟(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1306-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.04

**摘要** 目的:提高制药企业纯化水分配系统风险管理效率,节约企业资源,降低企业成本。方法:结合南京某制药有限公司纯化水分配系统实例,运用部件关键性评估(CCA)法选出直接影响系统的关键部件,然后运用质量风险管理工具失效模式与影响分析(FMEA)法对其进行风险评估并提出风险管控措施。结果与结论:通过运用CCA法判定标准,可选出直接影响纯化水分配系统的关键部件;通过建立FMEA法评分标准和风险级别判定标准,运用FMEA法风险评估表可对关键部件进行风险评估并制定相应的风险管控措施。两种方法既可提高风险管理效率,也能降低企业成本。但同时,运用FMEA法定量评估风险也存在一定的主观性;以风险优先度(RPN)值来衡量失效模式的风险顺序进而确定改善措施的优先等级,在实际工作运行时存在一定的问题。因此,需结合其他风险管理工具作进一步研究。

**关键词** 部件关键性评估法;失效模式与影响分析;纯化水分配系统;风险评估

## Application of CCA and FMEA in Risk Assessment of Pharmaceutical Purified Water Distribution System

LIANG Yi, DING En-wei (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the efficiency of purified water distribution system's risk management in pharmaceutical enterprise, save resources and reduce enterprise cost. METHODS: According to the instance of purified water distribution system in a pharmaceutical Co., Ltd. in Nanjing, components critical evaluation (CCA) method was conducted to select the critical components; and failure mode and effects analysis (FMEA) method with quality of risk management tools was conducted to evaluate the risk assessment and put out control measures. RESULTS & CONCLUSIONS: The critical components with direct effects on the purified water distribution system could be selected through the CCA standards. The FMEA standards of scoring and level risk criteria and the risk assessment tables were used to evaluate the risk assessment and formulate the risk control measures. It not only enhanced risk management efficiency, but also reduced enterprise cost. However, the application of FMEA on risk quantitative evaluation has certain subjectivity; it remains certain problems in the practical work about RPN values to measure the risk orders of failure mode and to determine the priority levels of improvements. Therefore, it needs further study with the combination of other risk management tools.

**KEYWORDS** Components critical evaluation; Failure mode and effects analysis; Purified water distribution system; Risk assessment

水是药品生产中用量大、使用广的一种辅料,常用于生产过程及药物制剂的制备<sup>[1]</sup>。制药企业纯化水系统在药品生产过程中具有举足轻重的地位,其主要通过水的循环以保证系统水质。存储与分配系统设计是纯化水系统的核心<sup>[2]</sup>,其将直接影响纯化水的质量,进而影响药品质量。我国2010年版《药品生产质量管理规范》就条款而言,各章节的内容均涵盖了对制药用水系统的基本要求<sup>[3]</sup>,其第五章第六节“制药用水”的6个条款,可以看作是对水系统质量风险的防范措施<sup>[4]</sup>。本文拟首先运用部件关键性评估(Components critical evaluation,

CCA)法对直接影响纯化水分配系统的部件进行评估,通过评估将部件归类为关键和非关键两种;接着运用质量风险管理工具失效模式与影响分析(Failure mode and effects analysis, FMEA)法,对直接影响纯化水分配系统的关键部件进行风险评估并提出风险管控措施。

### 1 CCA概述

CCA是指对直接影响系统的部件进行关键性评估,其以最终产品的质量参数(功效、特性、安全、质量)为基础。纯化水分配系统各部件按功能进行划分,以单个部件为单位进行

[10] 美国药典委员会.美国药典[S].36版.华盛顿:美国药典委员会,2013:1-1 258.

[11] 欧盟药典委员会.欧洲药典[S].7.0版.斯特拉斯堡:欧洲药品质量管理局,2010:1-3 264.

[12] 林华,王子佳,李元春.对工艺用水质量控制中系统设计

和系统确认的探讨[J].首都医药,2010(24):4.

[13] 叶张荣.制药用水分配系统若干设计问题讨论[J].医药工程设计,2012,33(1):9.

[14] 乌君科,魏振平,陈玉龙.制药企业GMP认证检查中缺陷项目的统计分析[J].西北药学杂志,2006,21(1):43.

\* 副教授,硕士生导师。研究方向:国内外药品注册与药品质量管理与监督。电话:025-86185035。E-mail:ly606@sohu.com

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-08-25)

(编辑:刘 萍)

关键性评估。通过评估,可将部件归类为关键和非关键两种<sup>[9]</sup>。一般依据下列标准进行归类:①部件是否与工艺介质直接接触;②与工艺介质接触的设备在清洗或消毒时,需要使用溶剂,部件是否与这些溶剂或这些溶剂的配料有接触;③部件的正常操作或控制,对工艺介质质量或功效是否有直接的影响;④部件是否用于获得、维护或测量、控制可以影响工艺介质质量的关键工艺参数,而对控制系统性能无独立的验证;⑤部件的故障或报警是否对工艺介质质量、功效有直接影响;⑥从部件获取的信息是否被记录为批记录、放行数据或其他GMP相关文件的一部分;⑦部件是否用于创建或保持系统的某种关键状态。如果直接影响纯化水分配系统的部件满足以上标准中任意一个,就将该部件归类为关键部件。

## 2 应用CCA法进行制药纯化水分配系统关键部件确定

用“Y”表示部件满足某判定标准,具体见表1。

表1 制药纯化水分配系统关键部件确认表

Tab 1 Key components/functions confirm table of pharmaceutical purified water distribution system

| 序号 | 确认项目           | 判定标<br>准① | 判定标<br>准② | 判定标<br>准③ | 判定标<br>准④ | 判定标<br>准⑤ | 判定标<br>准⑥ | 判定标<br>准⑦ | 是否关键<br>部件 |
|----|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1  | 纯化水分配管路        | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 2  | 主系统管道管件        | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 3  | 卫生输送泵          | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 4  | 双端板管式热交换器      | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 5  | 管中管热交换器        | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 6  | 与纯化水直接接触的仪器、仪表 |           |           | Y         |           |           |           |           | 是          |
| 7  | 与纯化水直接接触的隔膜阀   | Y         |           |           |           |           |           |           | 是          |
| 8  | 排水管路阀门         |           |           |           |           |           |           | Y         | 是          |
| 9  | 冷热媒系统阀门        |           |           |           |           |           |           | Y         | 是          |
| 10 | 排水管道管件         |           |           |           |           |           |           |           | 否          |
| 11 | 冷热媒系统管道管件      |           |           |           |           |           |           |           | 否          |
| 12 | 紧急停机功能         |           |           |           |           | Y         |           |           | 是          |
| 13 | 通讯功能           |           |           |           |           | Y         |           |           | 是          |
| 14 | 报警互锁功能         |           |           |           |           | Y         |           |           | 是          |

## 3 FMEA概述

FMEA是一种前瞻性的可靠性分析和安全性评估方法,是一项用于确定、识别、预防或消除产品在系统设计、生产过程中已知的或潜在的失效、问题、错误的工程技术<sup>[6-7]</sup>。具体来说,FMEA是通过研究产品的故障模式、产生的影响、可能的原因或故障机制,评价问题的重要程度,从而采取措施预防或消除产品故障的一种方法<sup>[8]</sup>。该法通过对系统或工艺所有部分进行潜在失效模式的分析与确认,从以下3个方面评估风险程度:严重性(S),即如果潜在失效发生,对产品质量和患者安全影响的程度;可能性(P),即某一特定潜在失效发生的概率;可检测性(D),即当潜在失效发生时,能够被检测到的可能性。上述每一个风险要素均需要得到明确的定义,并制定可操作性的量化评估标准,计算出风险优先度(RPN)值( $RPN=S \times P \times D$ )<sup>[9]</sup>,量化所确认的失效模式对产品质量或患者安全产生的影响,根据RPN值的大小判断是否有必要进行风险管控以及确定风险管控的轻重缓急程度<sup>[10]</sup>。

应用FMEA法进行风险评估具备以下优势:①适用于复杂性高的风险情形;②可实现风险量化的规范化;③容易模拟

各种检测或缓解风险方法的效果;④实施整改措施的效果可得到良好记录;⑤可以为开发检测程序和在线监测标准提供有用信息;⑥可以为潜在产品缺陷分析提供历史信息<sup>[11-12]</sup>。

FMEA法现已被广泛应用于航空航天、核工业、汽车、机械、电子、舰船、医药工程、品牌安全管理、物流管理以及食品与药品等领域<sup>[8,13]</sup>。

## 4 FMEA法在制药纯化水分配系统风险评估中的应用

FMEA法评分标准中各要素的定义、水平和数值将随着风险情形和项目要求不同而不同,但是一套已应用于系统风险评估的评分标准,必定需要经过一些实例进行测试,以验证评分标准的系统适用性<sup>[14]</sup>。对于一套评分标准中各风险要素,应使用相同的评分标准,以避免所生成的RPN值产生偏移。

### 4.1 FMEA法评分标准建立

以下5分制评分标准来源于南京某制药有限公司,见表2(表中对S、P、D这三项内容进行了从1到5的分数测评。因此,RPN值最低为1,最高为125,数值越高表示该项失效模式的风险越大)。按照RPN值的排序结果,确定应优先控制的潜在风险。

表2 南京某制药有限公司纯化水分配系统FMEA法评分标准  
Tab 2 Purified water distribution system FMEA standard for evaluation of a pharmaceutical Co., Ltd. in Nanjing

| P     |                           | S    |            | D     |                         | 分值 |
|-------|---------------------------|------|------------|-------|-------------------------|----|
| 级别    | 释义                        | 级别   | 释义         | 级别    | 释义                      |    |
| 不可能   | 可能性接近于零,10年内均没有发生过        | 没有影响 | 对产品质量没有影响  | 很容易发现 | 能直接发现,完全可被探测            | 1  |
| 几乎不可能 | 尽管能想象得到,但不可能发生(10年内发生过1次) | 轻度影响 | 对产品质量有轻微影响 | 容易发现  | 应用有效的统计过程控制,出现失控状态可立即反应 | 2  |
| 略有可能  | 有时会发生(最近3年发生过)            | 中度影响 | 对产品质量有一定影响 | 不容易发现 | 用统计过程控制,通过数据分析发现        | 3  |
| 可能    | 可能发生过几次(最近半年发生过)          | 严重影响 | 对产品质量有严重影响 | 难发现   | 通过验证、抽样检测等手段发现          | 4  |
| 经常发生  | 经常发生(每季度都会发生)             | 极度影响 | 造成产品报废     | 很难发现  | 很难发现,没有控制               | 5  |

### 4.2 风险级别判定标准

风险级别通过RPN值来判定。在风险评估表中,当RPN值 $\geq 18$ 时表示风险不能接受,需要采取风险控制措施;当RPN值 $< 18$ 时表示风险可以接受,不需要采取风险控制措施。采取风险控制措施后,当RPN值 $\geq 18$ 时表示风险不能接受,风险未能得到有效控制;当RPN值 $< 18$ 时表示风险可以接受,风险已得到有效控制。风险级别判定表见表3。

表3 南京某制药有限公司纯化水分配系统风险级别判定表  
Tab 3 Purified water distribution system risk level decision table of a pharmaceutical Co., Ltd. in Nanjing

| 风险评分   | 风险等级 | 风险控制措施  |
|--------|------|---|
| 1~9    | 低微风险 | 无须采取措施,加强管理和控制,但当 $S \geq 4$ 时上升为一般风险, $S=5$ 时上升为中度风险 |
| 10~18  | 一般风险 | 风险中等,应制定措施来防止风险进一步升高,但当 $S \geq 4$ 时上升为中度风险           |
| 19~50  | 中度风险 | 须立即采取有效措施控制解决,但当 $S \geq 5$ 时上升为重大风险                  |
| 51~125 | 重大风险 | 应立即采取有效措施控制解决,在得不到有效解决之前,不得继续向下步进行                    |

### 4.3 FMEA法风险评估表

运用CCA法确定纯化水分配系统关键部件,包括纯化水分配管路、卫生输送泵、双端板管式热交换器、管中管热交换

器等(具体见表1);运用FMEA法对各关键部件风险进行分析、评估,制作如下风险评估表(以卫生输送泵部分关键部件为例),具体见表4。

表4 南京某制药有限公司纯化水分配系统卫生输送泵风险评估表

Tab 4 Purified water distribution system health pump risk analysis table of a pharmaceutical Co., Ltd. in Nanjing

| 编号 | 功能单元(部件) | 失效模式        | 失效影响                  | 失效原因          | 措施前 |   |   |     | 控制措施  |   |   |     | 措施后 | 是否接受风险 |
|----|----------|-------------|-----------------------|---------------|-----|---|---|-----|---|---|---|-----|-----|--------|
|    |          |             |                       |               | S   | P | D | RPN | S   | P | D | RPN |     |        |
| 1  | 材质       | 材料不合格       | 对纯化水造成污染              | 生锈问题,材质对介质的污染 | 5   | 3 | 3 | 45  | 设计确认(DQ)时对泵的选型、材质进行确认;在安装确认(IQ)中检测材质,并检查其材质证明 | 5 | 1 | 1   | 5   | 是      |
| 2  | 结构       | 滋生微生物       | 结构存在清洁死角              | 结构设计不合理       | 5   | 2 | 3 | 30  | 在DQ中设计循环泵为卫生型结构,IQ确认结构                        | 5 | 1 | 1   | 5   | 是      |
| 3  | 流量       | 单位时间供水量不够   | 管路末端未能处于湍流状态,导致微生物膜倾向 | 流量设计不合理       | 5   | 3 | 3 | 45  | 在DQ中确认设计适合的流量,在运行确认(OQ)中确认流量大小                | 5 | 1 | 2   | 10  | 是      |
| 4  | 接口方式     | 接口方式引起微生物污染 | 导致微生物污染               | 连接方式不能满足GMP要求 | 5   | 2 | 3 | 30  | 在DQ中设计接口方式为卡箍式,在IQ中检查接口方式                     | 5 | 1 | 1   | 5   | 是      |
| 5  | 排水装置     | 无法排尽泵中的余水   | 导致微生物污染               | 残余水滋生微生物      | 5   | 2 | 3 | 30  | 在DQ中设计泵的排水装置,在IQ中检查排水装置                       | 5 | 1 | 1   | 5   | 是      |
| 6  | 泵变频及连锁功能 | 回水流速过大或过小   | 影响微生物膜                | 泵与回水流量计未设置连锁  | 4   | 2 | 3 | 24  | 在DQ、OQ中进行泵连锁功能测试                              | 4 | 1 | 2   | 8   | 是      |

### 5 讨论

质量风险贯穿于制药纯化水制备、存储与分配整个周期内,需要对潜在的问题采取前瞻性的识别和控制手段,从而确保最终药品的质量。

#### 5.1 CCA法与FMEA法的可行性及优越性

CCA法可实现对纯化水分配系统的关键部件进行风险管控,提高风险管理效率,节约企业资源;FMEA法是一种分析故障因果关系的基本方法,以失效为风险评估对象,在生产或设计中能预先发现潜在的故障,以及故障可能产生的严重影响,然后利用相应的措施解决风险,避免风险的发生,是一个前瞻性与量化的风险管理工具。将CCA法与FMEA法应用于制药纯化水分配系统风险管理,可将该系统的风险降至可控水平,是一种良好的风险管理工具,保证了纯化水的质量,进而优化最终产品(药品)的质量,实现质量风险管理的最终目的。

#### 5.2 存在的问题及不足

需要提出的是,虽然CCA法与FMEA法可提高风险管理效率,将纯化水分配系统风险降至可控水平,但也存在一些问题与不足。一是FMEA法各项评估标准赋值工作量大,存在一定的主观性。确定了评分标准、界定风险等级以及采取风险控制措施后再评估也存在困难。二是从理论上讲,即使是相同的RPN值,失效模式的类型和特点可能各不相同,对系统产生的危害和风险也不尽相同。这使得仅仅以RPN值来衡量失效模式的风险顺序进而确定改善措施的优先等级,在实际工作运行中存在一定的问题。

总的来说,CCA法与FMEA法在纯化水分配系统风险评估中既有一定的可行性及优越性,但也存在一些问题和不足,因此,需结合其他风险管理工具作进一步研究。

### 参考文献

[1] 杨晓莉,李辉,绳金房.中、美、英、欧药典制药用水微生物

检查法对比研究[J].西北药学杂志,2013,28(5):515.  
 [2] 叶张荣.制药用水系统若干设计问题的讨论[J].机电信息,2013(5):17.  
 [3] 朱世斌.解读新版GMP对制药用水系统的要求[J].机电信息,2012(23):1.  
 [4] 卫生部.药品生产质量管理规范[S].2011-01-17.  
 [5] 吕立功,赵华兵.设备关键性评估及其在海洋石油生产中的应用[J].通用机械,2003(1):42.  
 [6] 田英娜,赵同双,孙建勋.药物口服固体制剂制粒工艺风险的FMEA分析[J].中国药事,2013,27(1):27.  
 [7] 张小飞,果秋婷,杨姣.基于QbD理念优化注射用米氮平冻干工艺[J].中国医药工业杂志,2013,44(8):778.  
 [8] 郭新苗,周凤琴.质量风险管理之FMEA在中药口服固体制剂包衣中的应用[J].时珍国医国药,2014,25(11):2783.  
 [9] 叶小芬,王起梁,班勇婷.FMEA工作方法探讨与运用[J].机车车辆工艺,2013(2):4.  
 [10] 戴云徽,韩之俊,朱海荣.故障模式及影响分析(FMEA)研究进展[J].中国质量,2007(10):23.  
 [11] 陈春梅,朱秀文,刘江南.FMEA在项目风险管理中的应用研究[J].河北建筑科技学院学报,2004,21(3):83.  
 [12] 冉大强,李浮海,藏恒昌.失效模式与影响分析法评价药品GMP认证缺陷改正效果的探讨[J].食品与药品,2012,14(2):117.  
 [13] 孙文龙,张静.项目设计过程中的风险管理及FMEA应用[J].机电产品开发与创新,2013(3):38.  
 [14] 王欲清.失效模式与效应分析在医疗风险环节管理中的应用[J].天津护理,2013,21(2):167.

(收稿日期:2014-09-25 修回日期:2015-01-14)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅